Место экстракорпоральных методов в интенсивной терапии сепсиса у детей

ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России

Середняков К В

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

Andrew Rhodes[1*], Laura E. Evans[2], Waleed Alhazzani[3], Mitchell M. Levy[4], Massimo Antonelli[5], Ricard Ferrer[6], Anand Kumar[7], Jonathan E. Sevransky[8], Charles L. Sprung[9], Mark E. Nunnally[2], Bram Rochwerg[3], Gordon D. Rubenfeld[10], Derek C. Angus[11], Djillali Annane[12], Richard J. Beale[13], Geoffrey J. Bellinghan[14], Gordon R. Bernard[15], Jean-Daniel Chiche[16], Craig Coopersmith[8], Daniel P. De Backer[17], Craig J. French[18], Seitaro Fujishima[19], Herwig Gerlach[20], Jorge Luis Hidalgo[21], Steven M. Hollenberg[22], Alan E. Jones[23], Dilip R. Karnad[24], Ruth M. Kleinpell[25], Younsuk Koh[26], Thiago Costa Lisboa[27], Flavia R. Machado[28], John J. Marini[29], John C. Marshall[30], John E. Mazuski[31], Lauralyn A. McIntyre[32], Anthony S. McLean[33], Sangeeta Mehta[34], Rui P. Moreno[35], John Myburgh[36], Paolo Navalesi[37], Osamu Nishida[38], Tiffany M. Osborn[31], Anders Perner[39], Colleen M. Plunkett[25], Marco Ranieri[40], Christa A. Schorr[22], Maureen A. Seckel[41], Christopher W. Seymour[42], Lisa Shieh[43], Khalid A. Shukri[44], Steven Q. Simpson[45], Mervyn Singer[46], B. Taylor Thompson[47], Sean R. Townsend[48], Thomas Van der Poll[49], Jean-Louis Vincent[50], W. Joost Wiersinga[49], Janice L. Zimmerman[51] and R. Phillip Dellinger[22]

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), 2016

- **Сепсис — угрожающая жизни дисфункция органов, причиной которой является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию.**

- **Септический шок следует рассматривать как разновидность сепсиса, при котором наблюдаемые циркуляторные, клеточные и метаболические изменения достаточны для существенного повышения риска смерти.**

Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. (2016)
The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3).
JAMA, 23 February
(http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2492881).

P. Заместительная почечная терапия

- 1. Мы полагаем, что какой-либо из методов, продленная или периодическая заместительной почечной терапии (ЗПТ), может использоваться у пациентов с сепсисом или острым повреждением почек (слабая рекомендация, среднее качество доказательств).
- 2. Мы предлагаем использовать продленную ЗПТ, чтобы облегчить контроль баланса жидкости у гемодинамически нестабильных пациентов с сепсисом (слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств).
- 3. Мы не рекомендуем применения ЗПТ у пациентов с сепсисом и острым повреждением почек при увеличении креатинина или олигурии без других четких показаний для диализа (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), 2016

Грам-отрицательные инфекции в отделениях интенсивной терапии

По всем регионам - **62.2%**

Россия - 73,1%

Азия - **74.3%**

Африка - **57.4%**

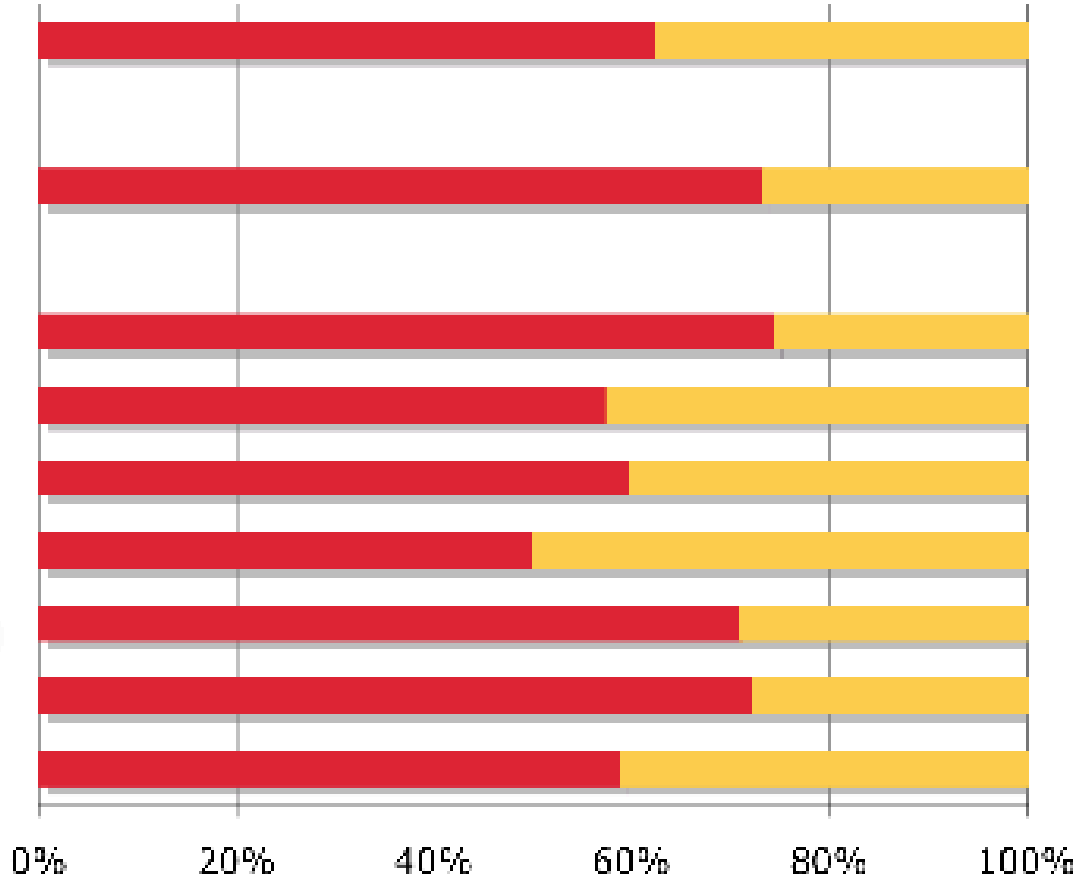
Океания - **59.8%**

Северная Америка - **49.9%**

Центральная/Южная Америка - **70.9%**

Восточная Европа - **72.3%**

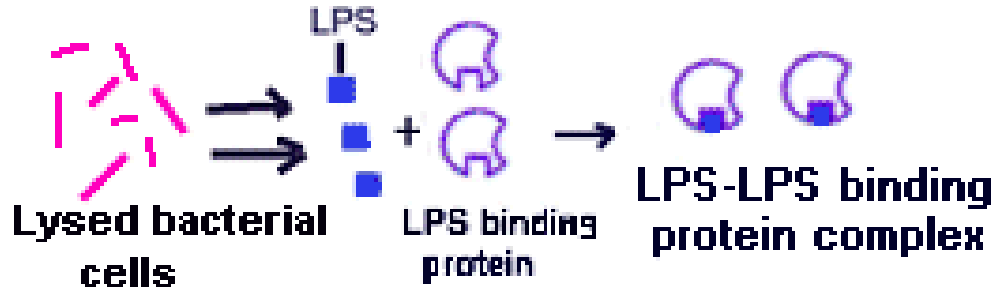
Западная Европа - **58.7%**

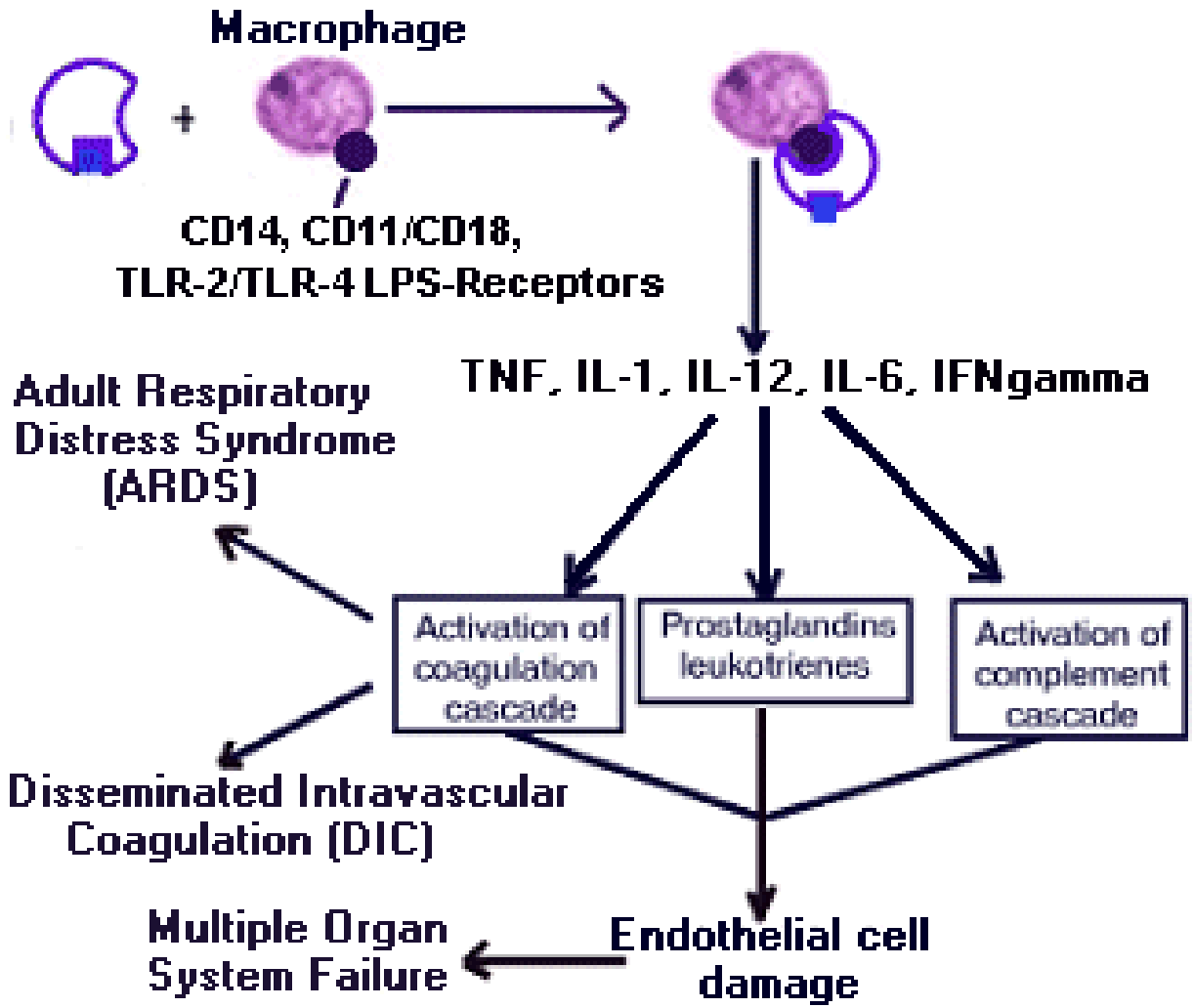


Мета-анализ 510 исследований показал, что грам-отрицательная бактериемия обуславливает **более высокую смертность** в ОРИТ по сравнению с грам-положительной.

JAMA. 2009 Dec 2
International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units.
Vincent JL et al.; EPIC II Group of Investigators.

Эндотоксемия


LPS
Lysed bacterial cells
LPS binding protein
LPS-LPS binding protein complex


Macrophage
CD14, CD11/CD18, TLR-2/TLR-4 LPS-Receptors
TNF, IL-1, IL-12, IL-6, IFNgamma
Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
Activation of coagulation cascade
Prostaglandins leukotrienes
Activation of complement cascade
Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)
Endothelial cell damage
Multiple Organ System Failure

ЕАА – тест

J Immunol Methods. 1998 Mar 15;212(2):169-85.
A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence.
Romaschin AD, Harris DM, Ribeiro MB, Paice J, Foster DM, Walker PM, Marshall JC.
Department of Clinical Biochemistry, The Toronto Hospital, University of Toronto, Ontario, Canada.

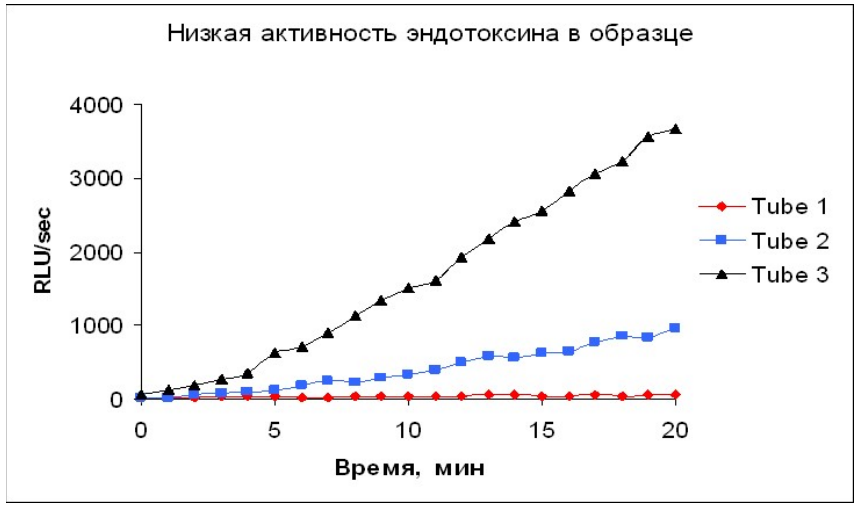
Эндотоксин распознается и связывается антителами, после чего поглощается нейтрофилами. В присутствии зимозана в нейтрофилах пациента происходит усиленный респираторный взрыв, который определяется методом люминол-зависимой хемолюминисценции. Количество испускаемого света пропорционально количеству эндотоксина, присутствующего в образце крови.

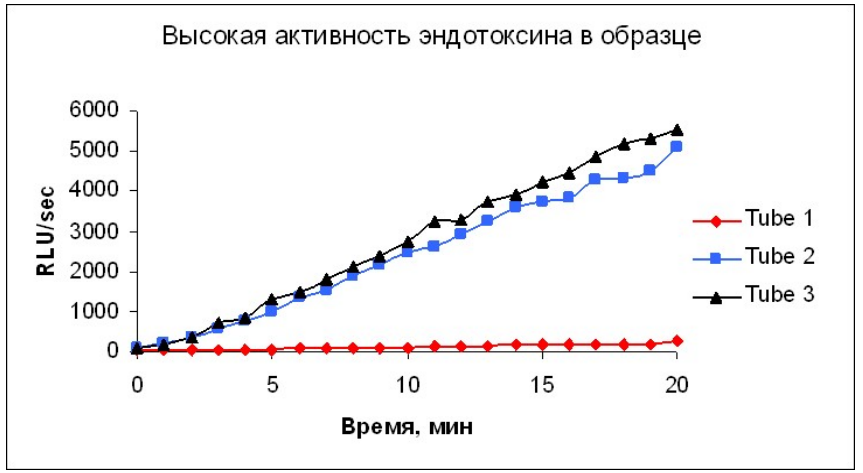
EAA - тест

EAA < 0,40 – характеризует низкую концентрацию эндотоксина в крови и невысокий риск развития инфекционно-септических осложнений.

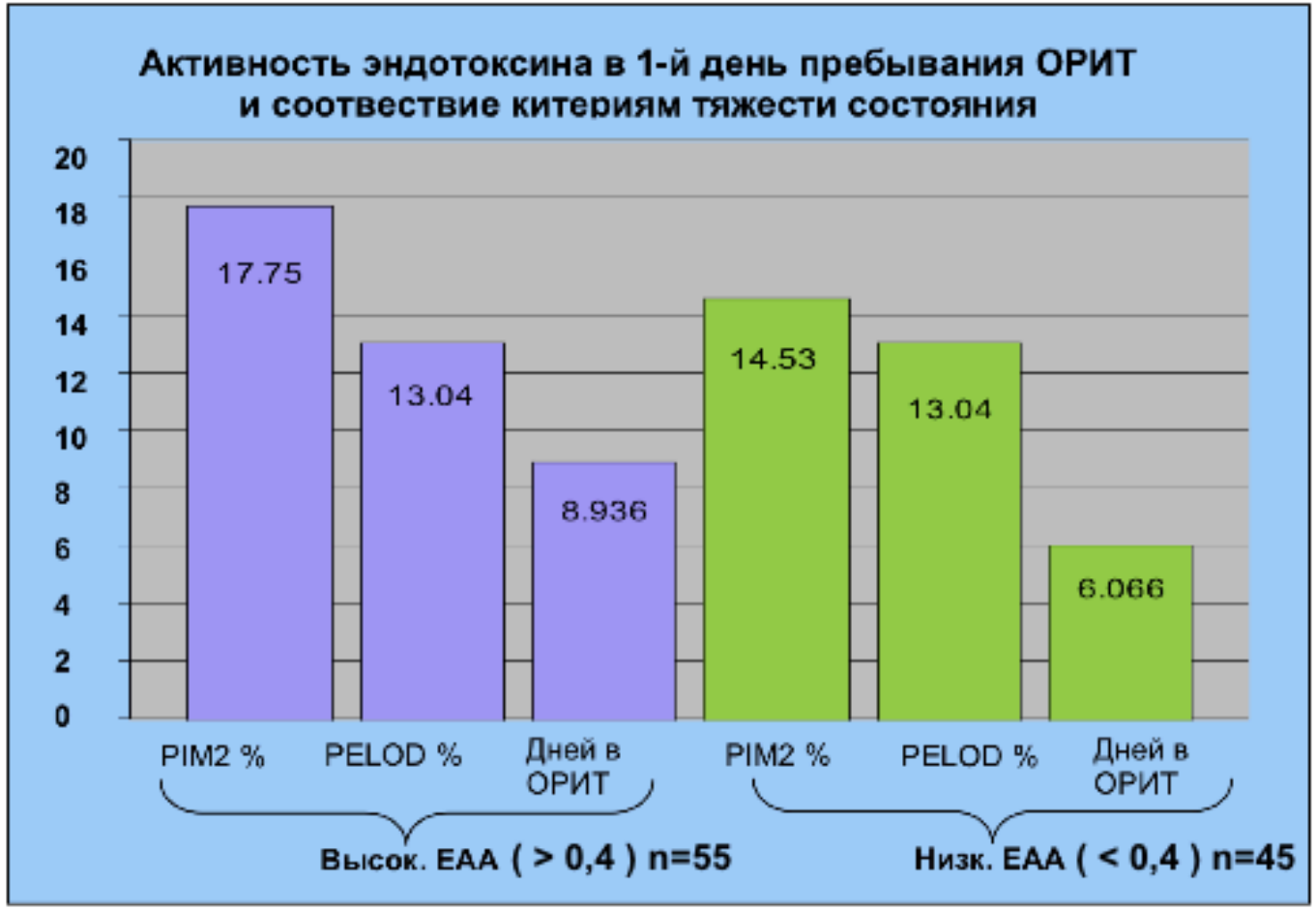
EAA 0,40–0,59 – характеризует средний уровень концентрации эндотоксина в крови и представляет повышенный риск развития тяжелого сепсиса.

EAA > 0,60 - характеризует высокий уровень концентрации эндотоксина в крови и представляет высокий риск развития тяжелого сепсиса.



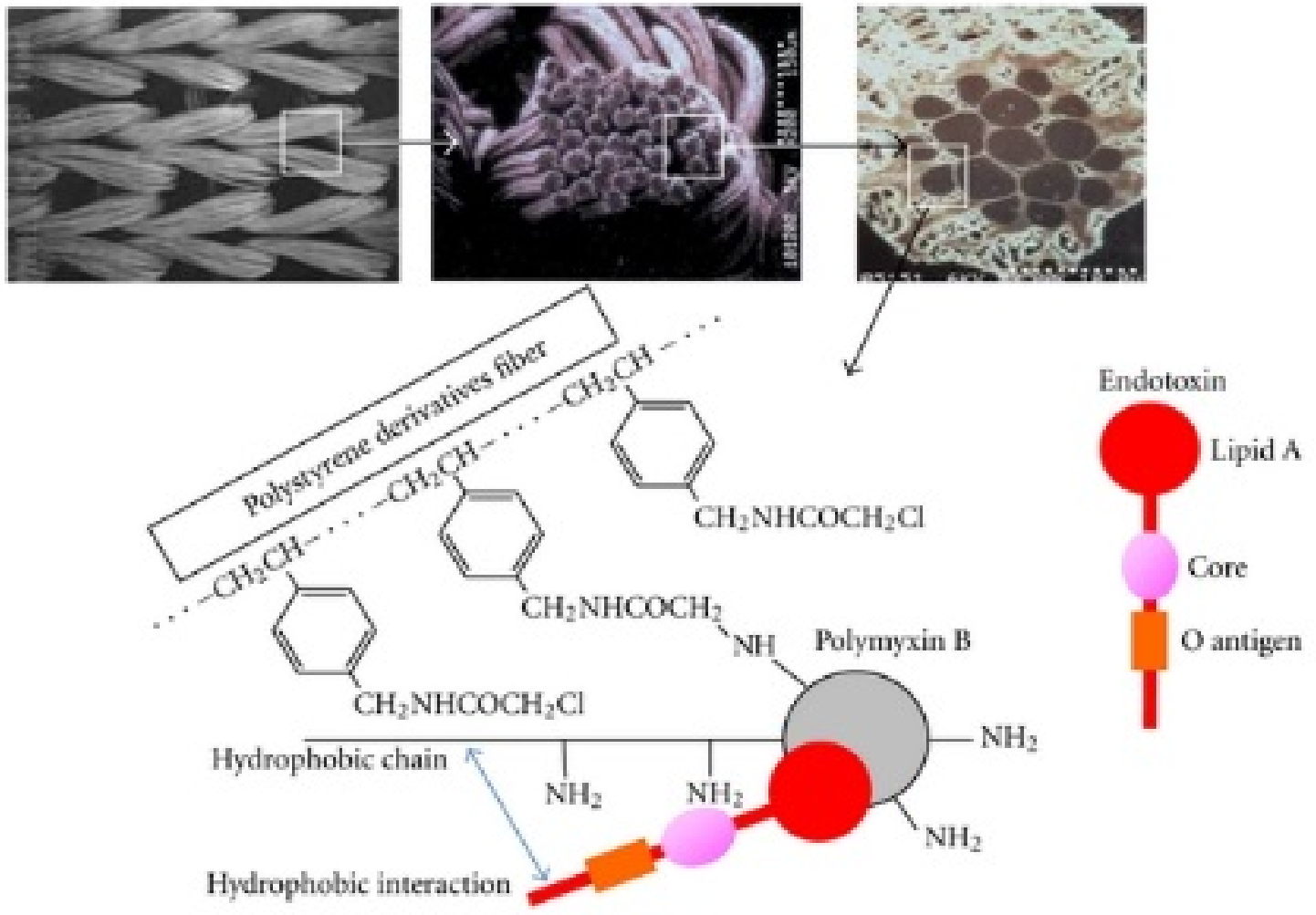


Применение ЕАА в педиатрической практике



Endotoxemia in pediatric critical illness - a pilot study. S.Dholakia, S.Nadel, H. Betts, Imperial College School of Medicine, PICU, St Mary's Hospital Paddington, Academic Paediatrics, Imperial College. Critical Care 2011, 15:R141

Полимиксиновая адсорбция эндотоксина



Безопасность - основа всего

* Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B an influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study.
Rigatto MH et al. The Journal of antimicrobial chemotherapy: 2015 Jan 20 pg

** IFU of Toraymyxin, Toray Medical Co., Ltd

Исследование завершено. Октябрь 2016, объявлены первые результаты:

- **Клинические данные показывают положительный эффект метода у пациентов с септическим шоком**
- **Было отмечено значительное улучшение сердечно-сосудистой функции**
- **Смертность в популяции пациентов с тяжестью состояния, оцененной по шкале СПОН от 9 и больше снизилась на 5% [абсолютных].**
- **Снижение смертности было тем больше, чем большее количество эндотоксина удалялось в ходе процедуры [оценивалось по ЕАА], достигая 18%**

“ Inclusion Criteria: *Endotoxin Activity Assay ≥ 0.60 EAA units*”

Впервые показатель ЕАА включен в исследование в качестве критерия определения степени тяжести сепсиса и необходимости лечения методом селективной сорбции эндотоксина.

Три типа колонок для PMX- адсорбции

PMX-20R

Тип	PMX-20R	PMX-05R	PMX-01R
длина (мм)	225	133	133
макс. диаметр (мм)	63	55	55
диаметр корпуса (мм)	49	40	25
объём заполнения кровью (мл)	135±5	40±3	8±2.5
расход физ. р-ра на промывку (л)	> 4	>2	>0.5
Скорость тока крови (мл/мин)	80～120	20～40	8～12

PMX-05R

PMX-01R

Сорбционная емкость

1. ”Эндотоксиновая нагрузка", обозначает количество эндотоксина в кровотоке пациента с (эндотоксическим) септическим шоком.

Концентрация липополисахарида в крови при септическом шоке может достигать 7,0 нг/мл или 70 ЕЭ/мл (ЕЭ - единицы эндотоксина).
Следовательно, **для больного с массой тела 70 кг при вышеупомянутом состоянии эндотоксиновая нагрузка составит:**
70 х 5000 (объем циркулирующей крови = 5 л) = 350000 ЕЭ.

2. ”Адсорбционная Способность" (АС).

Количество ЕЭ, которое может удалить из кровотока один картридж PMX.

1. Marshall JC et al. : Diagnostics and prognostic implications of endotoxemia in critically illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis 2004;190:527-534.*
2. Monti G et al.: Polymyxin B hemoperfusion in high endotoxin activity level septic shock patients. *Critical Care 2008;12(Suppl 2):P458, DOI: 10.1186/cc6679.*

Сравнительная способность к адсорбции эндотоксина у различных устройств

Модель	Производитель	Способность к адсорбции эндотоксина измеренная в ЕЭ	
		in vitro, на бычьей крови	**In vivo, больные с септическим шоком, вызванным *E. coli*; мониторинг АЭ**
Toraymyxin PMX-20R	**Toray**	**> 640 000**	**> 275 000**
Токсипак	Покард	> 20 000	-
oXiris	Gambro	> 13 000	-
Десепта	Биотех-М	6 000 и 9 000	-
Десепта-ЛПС	Биотех-М	> 720 000	-
LPS Adsorber	Alteco	> 7 500	-

Приведены данные только из официальных источников и брошюр производителей

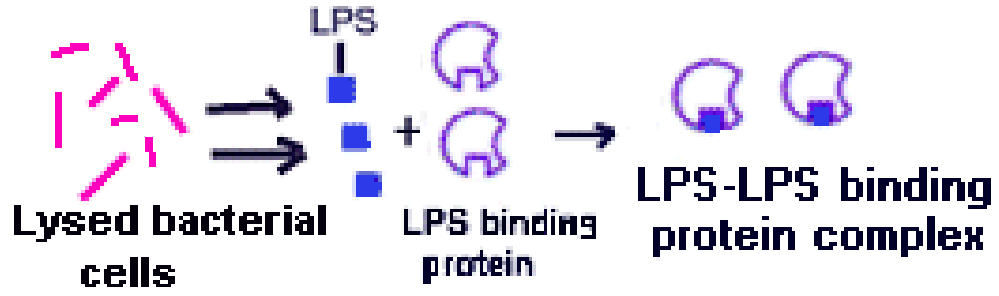
Техника операции

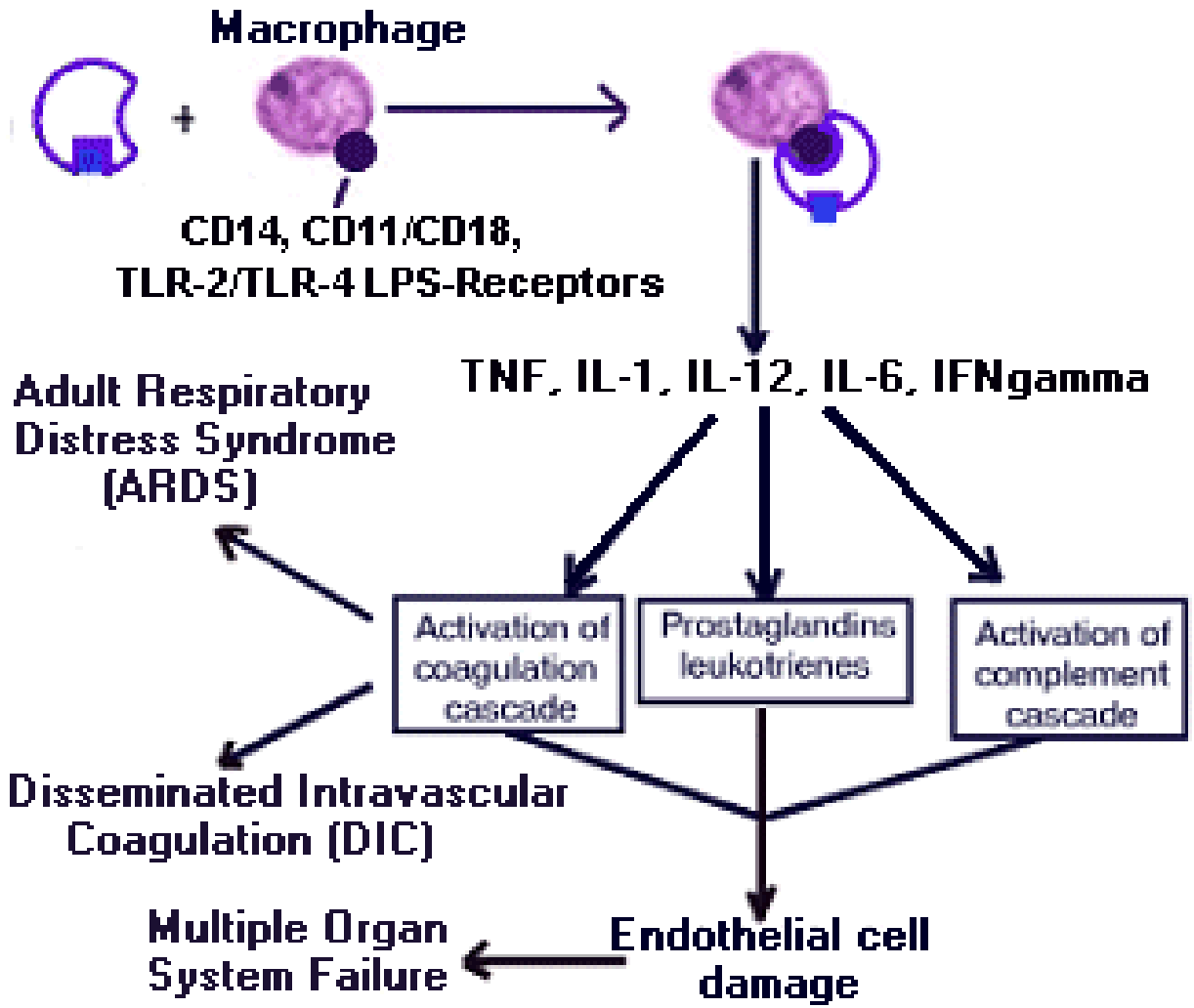
PMX – адсорбция проводится как отдельная операция.

Больная М, 4 г 2 мес

ГФМИ СПОН Септический шок 27.02.2017

РМХ – адсорбция совмещена с CRRT


LPS
Lysed bacterial cells
LPS binding protein
LPS-LPS binding protein complex

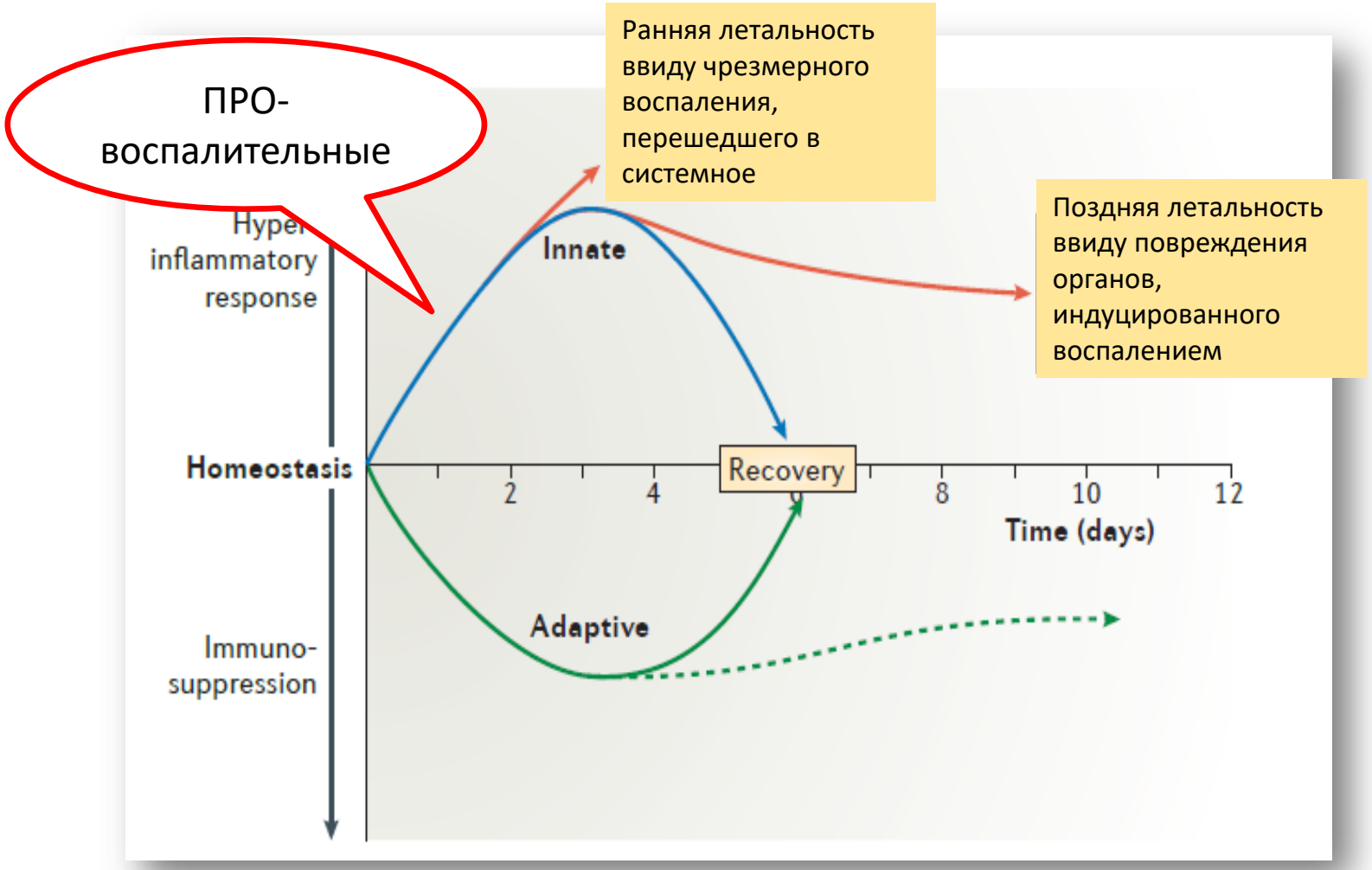

Macrophage
CD14, CD11/CD18, TLR-2/TLR-4 LPS-Receptors
TNF, IL-1, IL-12, IL-6, IFNgamma
Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
Activation of coagulation cascade
Prostaglandins leukotrienes
Activation of complement cascade
Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)
Endothelial cell damage
Multiple Organ System Failure

Цитокиновый шторм – это **чрезмерная продукция** не только
ПРОвоспалительных цитокинов, поддерживающих воспаление,
но **и**
ПРОТИВОвоспалительных цитокинов, угнетающих иммунную систему, перепроизводство которых приводит к т.н**.**
«иммунному параличу».

Распространенное мнение, о том, что ПРОТИВОвоспалительные цитокины – «хорошие», неверно для ситуаций их перепроизводства и невозможности организма пациента вернуться к гомеостазу. Перепроизводство ПРОТИВОвоспалительных цитокинов приводит к значительной иммуносупрессии (синдром CARS) и ухудшает основное заболевание.

Первая волна цитокинового шторма

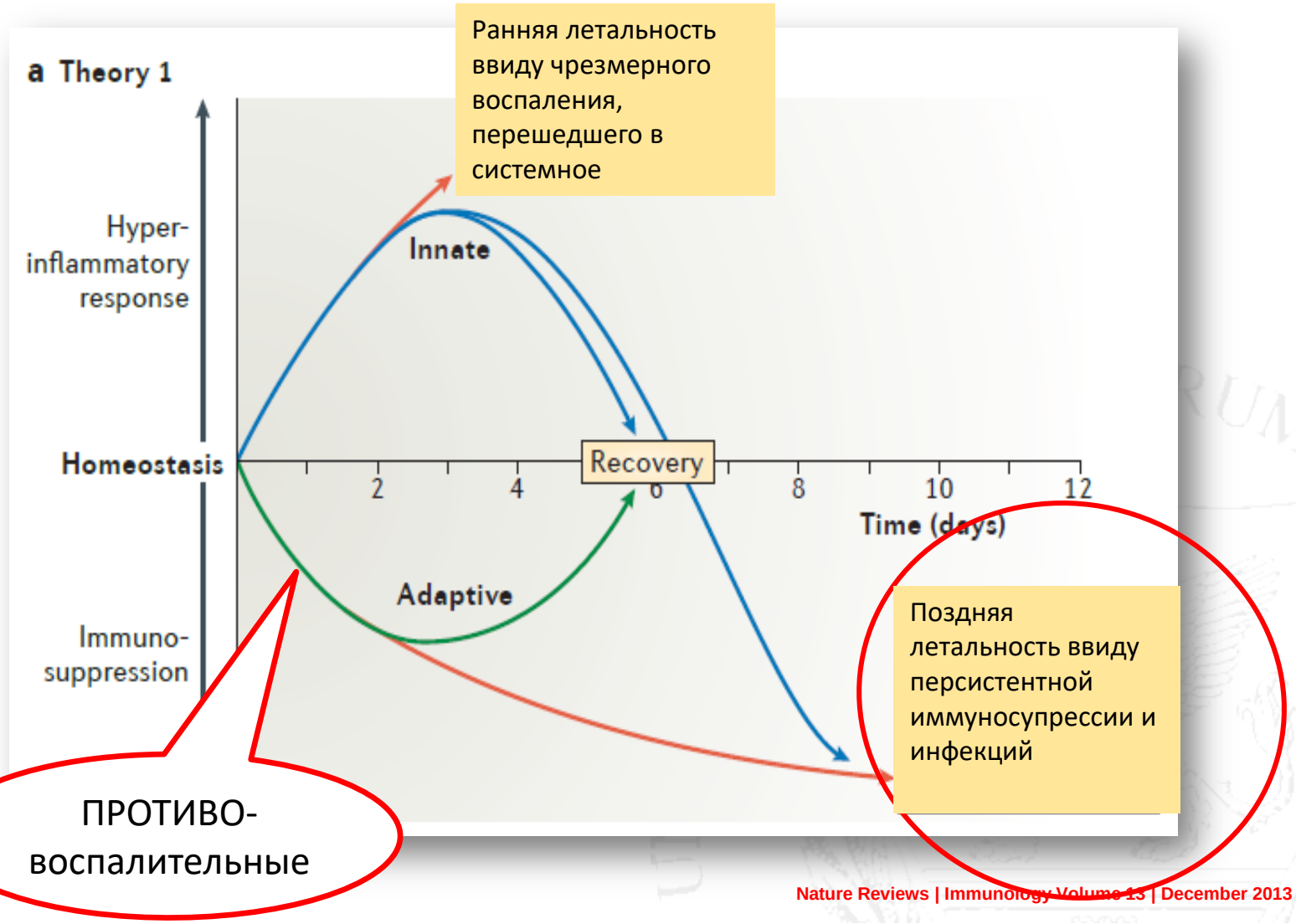
Высокая концентрация цитокинов с преобладанием **ПРОвоспалительных**



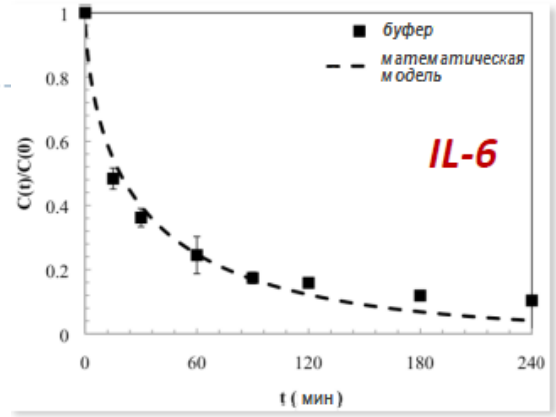
Nature Reviews | Immunology Volume 13 | December 2013 | 862-874

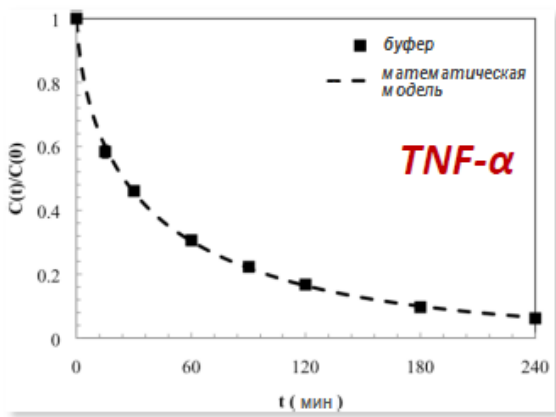
Вторая волна цитокинового шторма

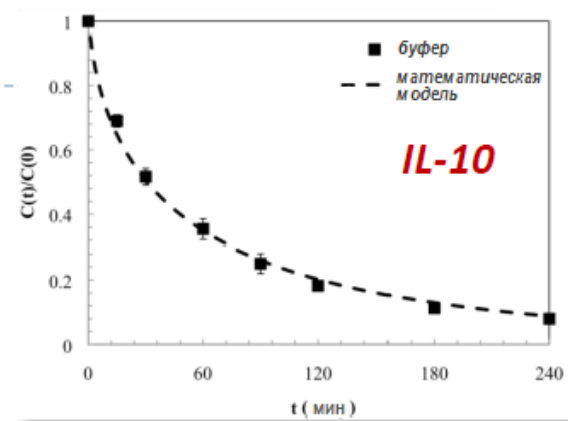
Высокая концентрация цитокинов с преобладанием **ПРОТИВОвоспалительных**

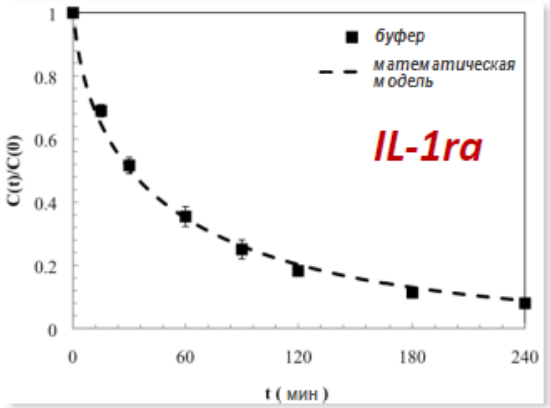


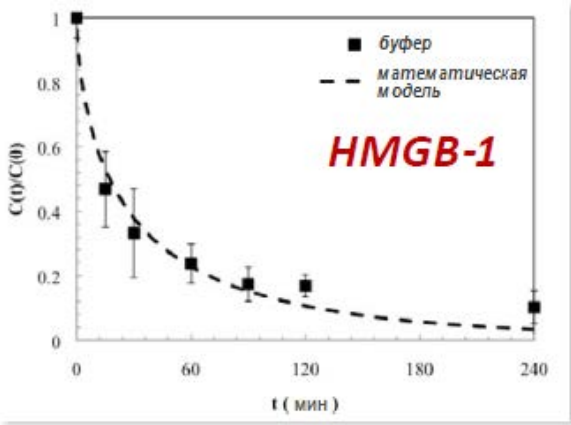
Nature Reviews | Immunology Volume 13 | December 2013 | 862-874

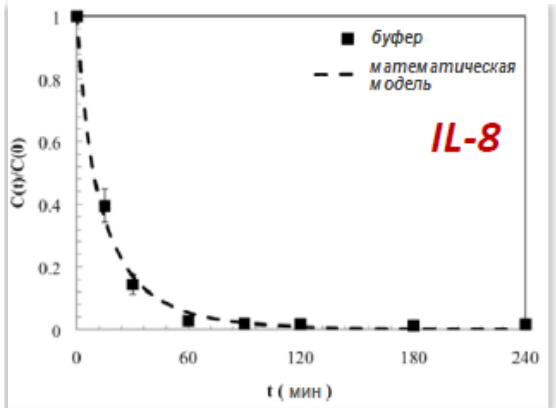






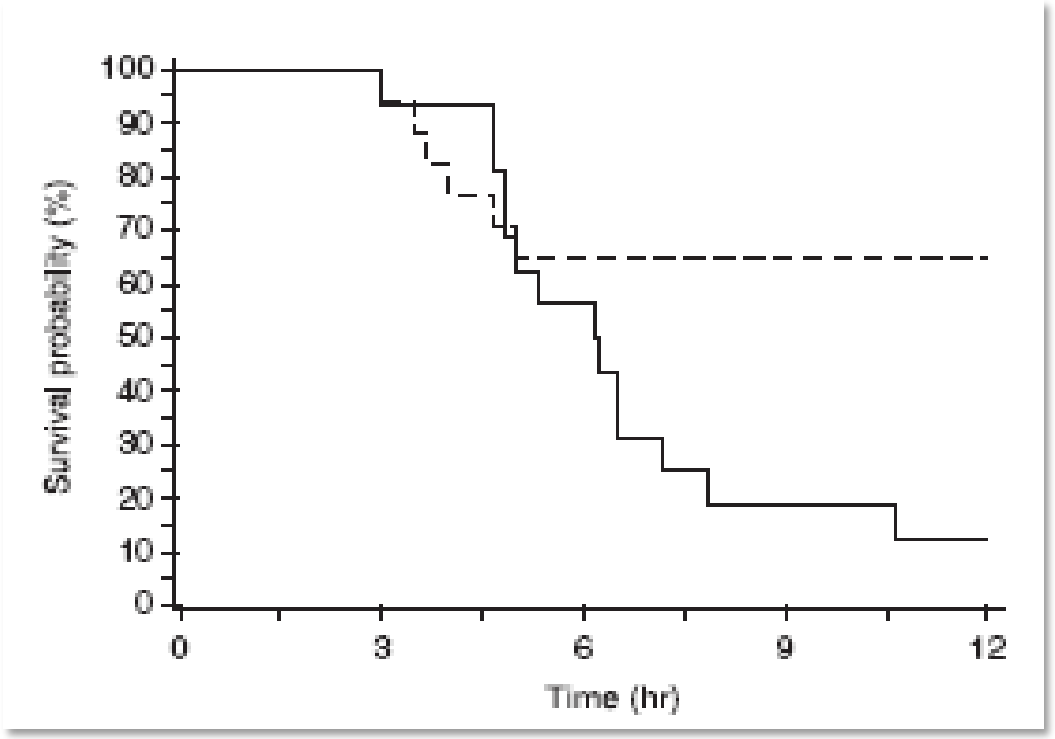






Эффект ивное удаление цит окинов из буфера, сыворот ки и цельной крови in vitro

Crit Care Med (2004) 32 (2): 801-805

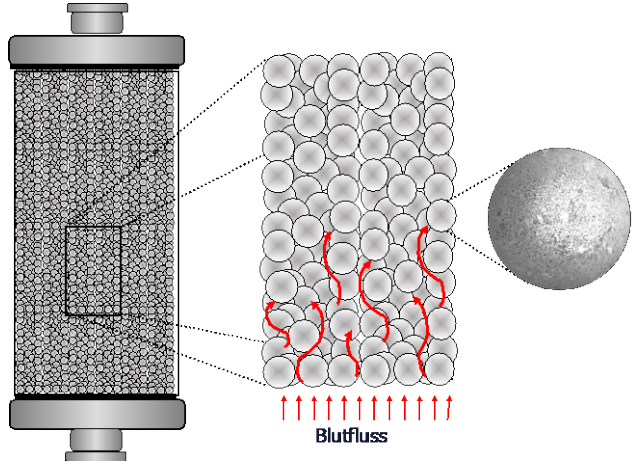


---------- стандартная терапия

--------- цитосорб

Снижение летальности с 87,5% до 35% в группе с CytoSorb.
(Модель: острый сепсис, индуцированный перевязкой и проколом слепой кишки, без терапии антибиотиками)

Peng ZY, Carter MJ, Kellum JA: “Effects of haemoadsorption on cytokine removal and short term survival in rats”, Crit Care Med (2008) 36(5): 1573-7.



Технология ЦИТОСОРБ основана на свойствах специальных высокопористых биосовместимых полимерных гранул, которые адсорбируют токсичные субстанции из крови.

Сферическая форма позволяет во много раз увеличить площадь рабочей поверхности

Больная Г. 8 мес. ГФМИ. Септический шок СПОН

IL 6 (пг/мл)	830	190
IL 10 (пг/мл)	207	15

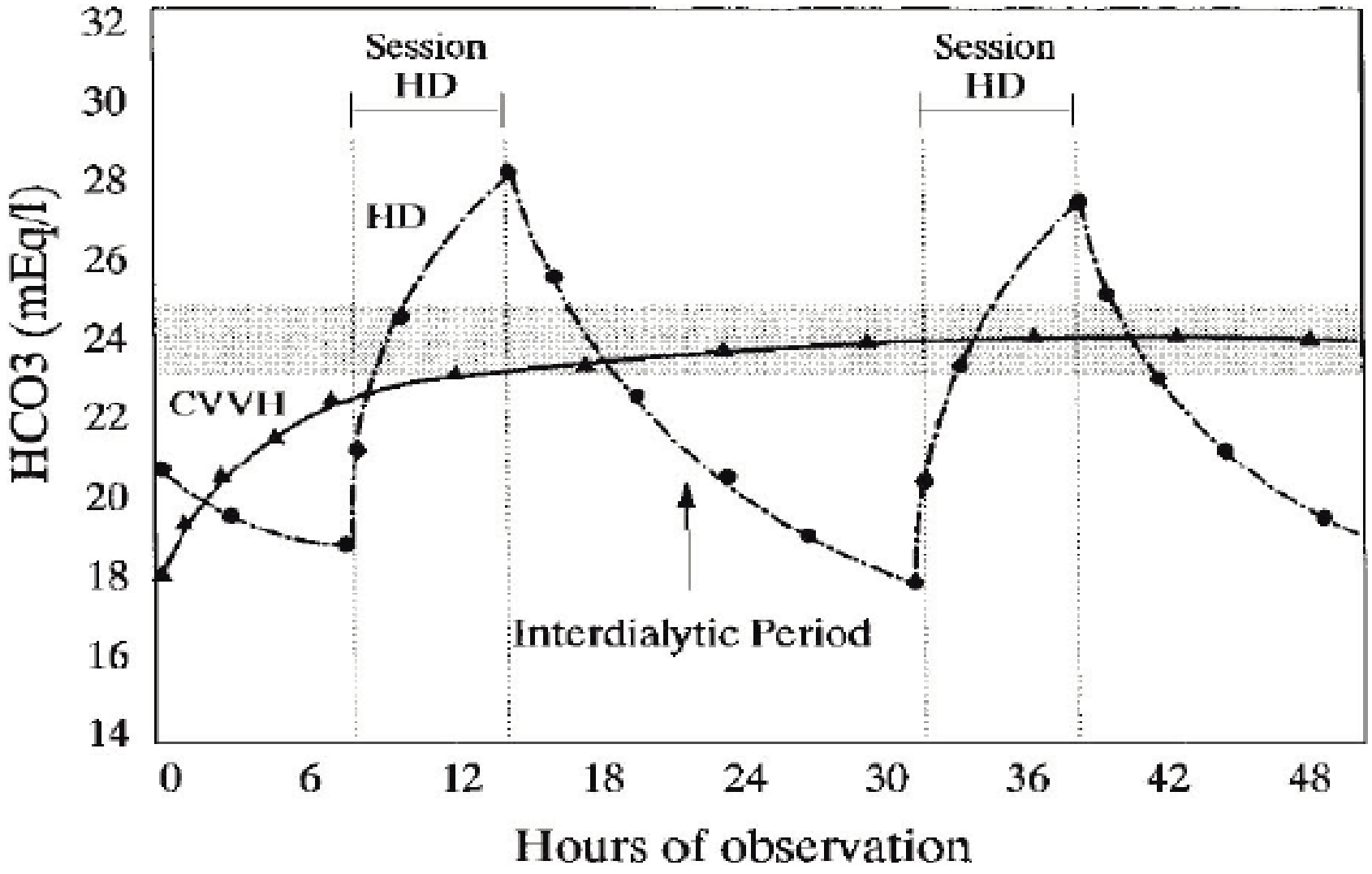
Цель CRRT

Создание физиологических условий для восстановления функции пораженных органов и систем

Преимущества постоянной терапии

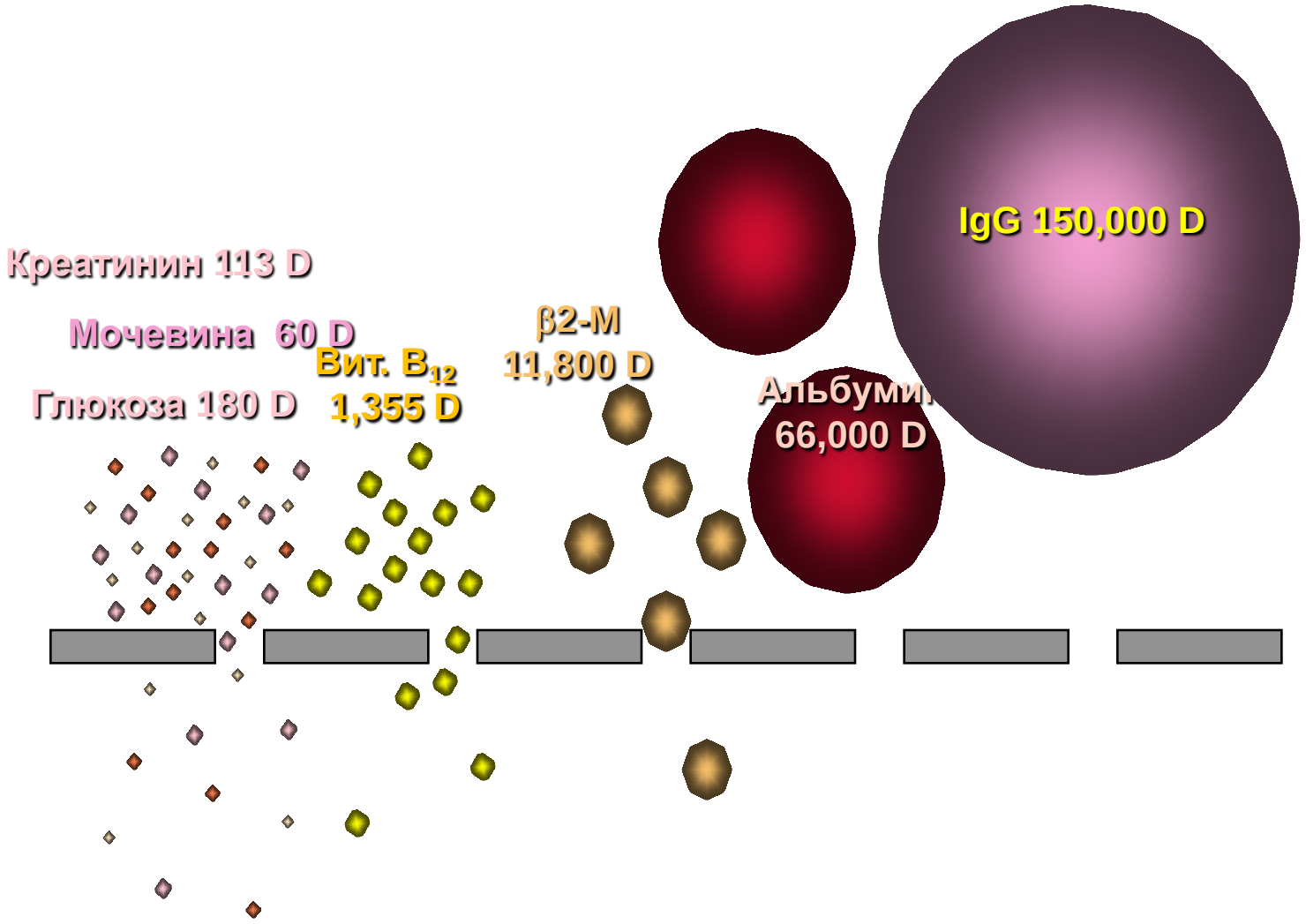
- Не происходит резкого изменения концентрационных показателей в средах организма.
- Минимально изменяет осмолярность плазмы, что позволяет избежать развития дезэквилибриум-синдрома.
- Позволяет осуществлять управляемую дегидратацию.
- Обеспечивает гемодинамическую стабильность.

Гемодиализ и ПГФ



■Ronco C et al Nephrol Dial Transplant 13[Suppl 6]:76-85

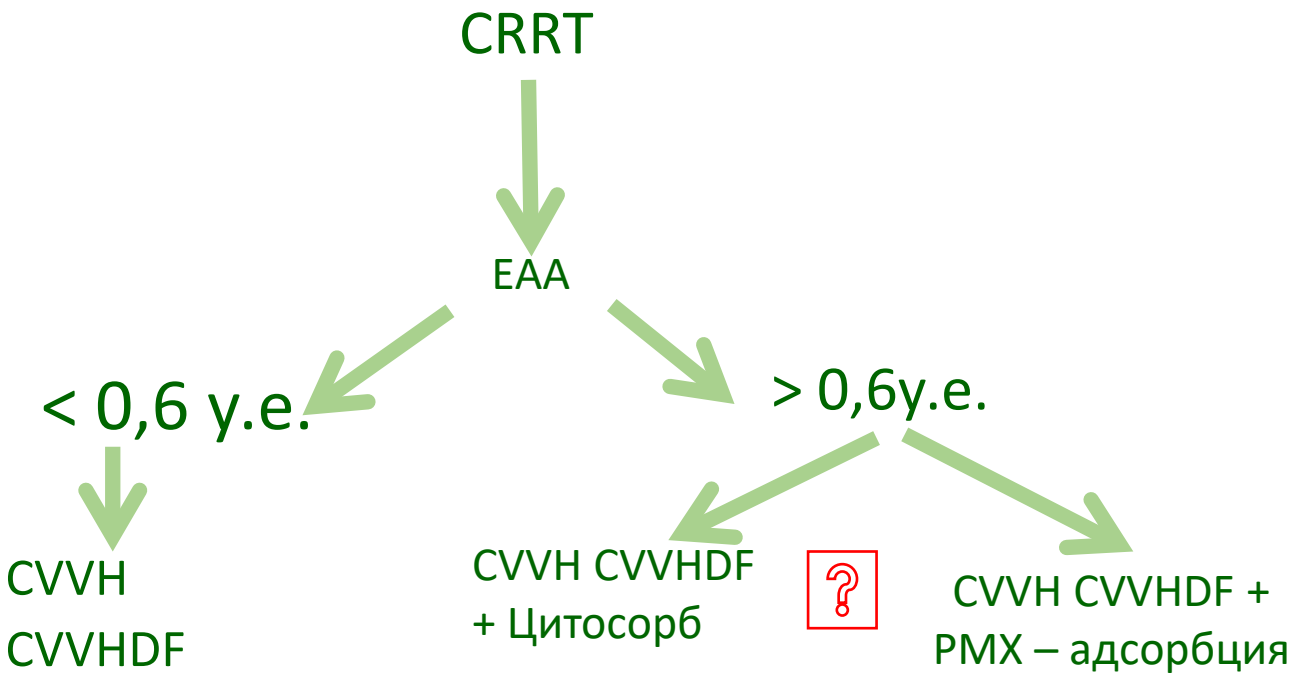
Проницаемость мембраны



Слайд дж.Симонса

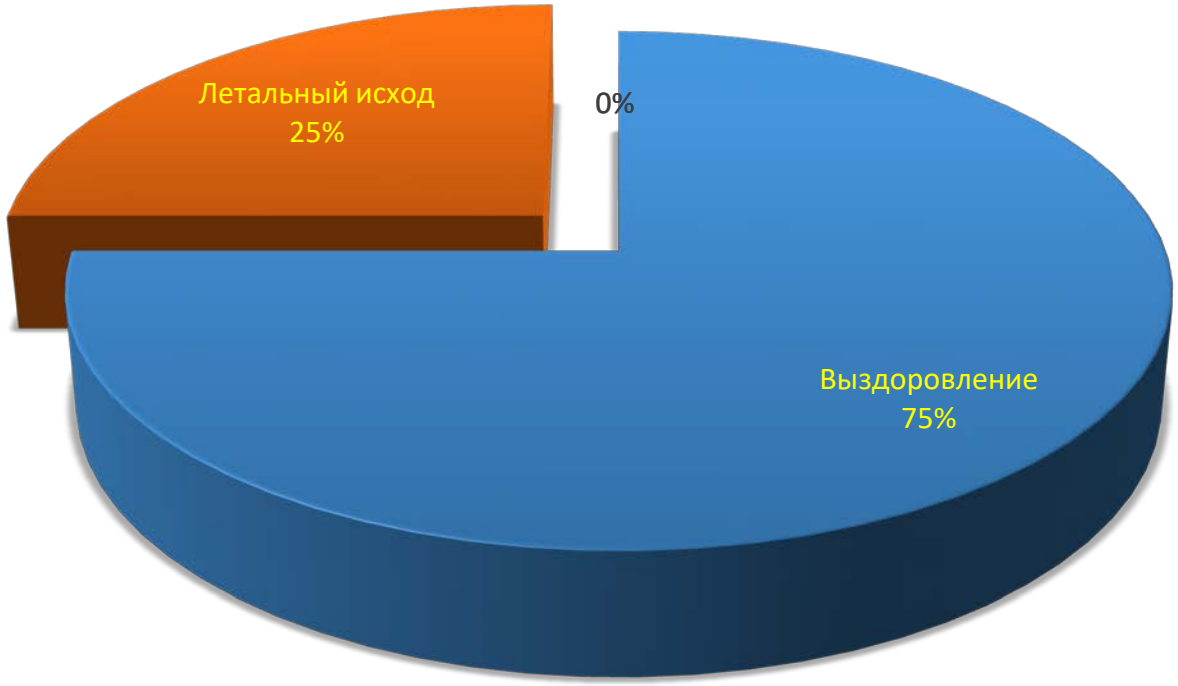
Алгоритм экстракорпоральной гемокоррекции при ГФМИ (СШ)

ФБГУ ДНКЦИБ ФМБА России



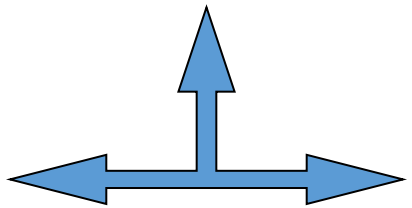
Роль экстракорпоральных методов в комплексной терапии септического шока

ДНКЦИБ 2013 -2015



Принципы экстракорпоральной гемокоррекции

Патофизиологически обоснованная медикаментозная терапия



Экстракорпоральные методы лечения

!!!!! НЕ ВМЕСТО, А ВМЕСТЕ !!!!!

Заключение

Экстракорпоральные методы оказывают выраженный лечебный эффект по детоксикации организма и коррекции гомеостаза, являются средствами неотложной помощи в проведении интенсивной терапии больных с сепсисом и СШ.

Полимиксиновую адсорбцию и адсорбцию цитокинов можно рассматривать как патогенетическую терапию.

При нестабильной гемодинамике у больных с септическим шоком продленные процедуры и становятся методом выбора.

Термин « заместительная ПОЧЕЧНАЯ терапия» не актуален.

Лечение должно быть начато до развития осложнений.


Спасибо
за
внимание !
spbny@yahoo.com